Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel
Direktor: Prof. Dr. Külz.

Die Wirkung einiger γ-Butyrolaktone auf die Wurmmuskulatur

(Studien über chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung. II)

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY MAY 31 1932

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Zahnarzt Ernst Auell

in Charlottenburg

KIEL 1930

№ 4

Rektoratsjahr 1930/31

Referent: Prof. Dr. Baur

Korreferent: Prof. Dr. Külz

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. phil. et med. Otto Aichel

Dekan

Druck der Buch- und Steindruckerei Gottl. D. Meyer, Libau.

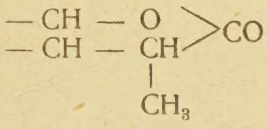
Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153320_0066

Die Wirkung einiger γ-Butyrolaktone auf die Wurmmuskulatur.

Nach Trendelenburg[1]) beruht die wurmwidrige Wirkung des Santonins auf einem ganz bestimmten Bestandteil seines Moleküls. Das Santonin besteht aus einem Naphthalinkern, dessen einer Benzolkern 2 Methylgruppen in p-Stellung und eine Carbonylgruppe enthält und dessen anderer Benzolring den Laktonring.



trägt. Versuche zeigten, daß Variationen des Santoninmoleküls solange ohne Einfluß auf die Wurmwirkung blieben, als sie diesen Laktonring unangetastet ließen. Wurde dieser aber in irgend einer Weise verändert, so verschwand regelmäßig die wurmwidrige Wirkung. Die Erregung der Wurmmuskulatur ist also so an das Vorhandensein der Laktongruppe gebunden, „daß sie mit seiner Existenz steht und fällt" (Trendelenburg). Wir nehmen also an, daß die Wurmmuskel erregende Wirkung ganz allgemein sämtlichen Laktonen zukommen muß. Dies trifft auch für alle bekannten aromatischen Laktone zu, nur die aliphatischen machen eine Ausnahme und zeigen überhaupt keine Wurmwirkung[2]).

Daß aber der Träger des Laktonringes nicht ganz bedeutungslos für die Wirkungen ist, zeigte schon Trendelenburg[3]). Er untersuchte neben Santonin noch zwei andere Laktone, nämlich Pilokarpin und Cumarin, und wies nach, daß sie zwar auch muskelerregend wirken, aber im Gegensatz zu Santonin nur in schwachen Konzentrationen eine Dauerwirkung verursachen, in stärkeren Konzentrationen wurde eine Erregung von nur kurzer Dauer beobachtet, der bald eine Lähmung folgte. Wir sehen also, daß Stärke und Dauer der erregenden Wirkung der Laktongruppe unter dem Einfluß des Laktonträgers steht.

[1]) P. Trendelenburg, „Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate". Archiv für experimentelle Path. u. Pharm. Bd 97, Jg. 1916.

[2]) Fränkel, S. Arzneimittelsynthese. 6. Aufl. 1927.

[3]) P. Trendelenburg, „Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate". Archiv für experimentelle Path. u. Pharm. Bd. 97, Jg. 1916.

Zur Erkenntnis dieser Zusammenhänge sollen meine Untersuchungen Beiträge liefern, da mir eine Reihe von Laktonen des Benzols und einiger seiner Derivate auf Veranlassung von Prof. Dr. Baur liebenswürdigerweise von Prof. Dr. Rosenmund zur Verfügung gestellt wurde. Es wurden eine Reihe von Butyrolaktonen untersucht, und zwar:

Phenyl-γ-butyrolakton (Benzollakton)
Tolyl-γ-butyrolakton (Tolyllakton)
o-Xylyl-γ-butyrolakton (o-Xylollakton)
m- „ γ „ (m-Xylollakton)
p- „ γ „ (p-Xylollakton)
Aethyl-Phenyl-γ-butyrolakton (Aethylbenzollakton)
Propyl-Phenyl-γ-butyrolakton (Propylbenzollakton)
Methoxyphenyl-γ-butyrolakton (Anislakton)
1,2 Dimethoxyphenyl-γ-butyrolakton (Brenzkatechindimethylaetherlakton)
1,4 Dimethoxyphenyl-γ-butyrolakton (Hydrochinondimethylaetherlakton).

Der Kürze wegen haben wir in der Arbeit stets die in Klammern stehenden Abkürzungen verwendet, also beispielsweise für Phenyl-γ-butyrolakton = Benzollakton.

Die Mehrzahl der genannten Stoffe zeigte sich nur zu einem geringen Prozentsatz in Wasser löslich, so daß es fraglich erschien, ob sie in den schwachen Konzentrationen noch imstande wären, eine nennenswerte Wirkung zu zeigen. So sind die Löslichkeitsverhältnisse der einzelnen Körper in Wasser bei Zimmertemperatur nach Angaben Rosenmunds für:

Benzollakton	1 : 600
Tolyllakton	1 : 600
o-Xylollakton	1 : 10 000
m- „	1 : 7 000
p- „	1 : 18 800
Aethylbenzollakton	1 : 2 200
Propylbenzollakton	1 : 8 900
Anislakton	1 : 1 800
Brenzkatechindimethylaetherlakton	1 : 4 200
Hydrochinondimethylaetherlakton	1 : 17 300

Um die Wirkung dieser zu untersuchenden Stoffe in ihrer jeweils verschiedenen Eigenart deutlicher zu erfassen und vor allem, um eine Bewertung zu ermöglichen, mußte die Wirkung

eines bestimmten, gut bekannten „Standardmittels“ zum Vergleich herangezogen werden. Als solches wurde das Santonin in der Verdünnung 1 : 5000 gewählt.

Trendelenburg[1]) setzte die Eigenschaften des Santonins in Parallele mit denen der Narkotika der Fettreihe und formulierte daraus 3 Feststellungen. Danach besteht Proportionalität zwischen Wirkung und Konzentration des Mittels, die Dauer der Erregung ist analog der Dauer der Einwirkung und während derselben völlig gleichbleibend, wie lange der Versuch auch fortgesetzt wurde. Der 3. Vergleichpunkt war die vollkommene Reversibilität der Wirkung: nach Fortnahme der Einwirkung hörte die Erregung auf, um sofort mit der Wiedereinsetzung derselben wieder im gleichen Maße fortzufahren.

Die für die Wurmwirkung bedeutsamste Eigenschaft ist die Erreichung einer starken, lange Zeit gleichbleibenden erregenden Wirkung, denn darauf beruht nach unserer heutigen Auffassung die spezifische, therapeutisch verwertbare Wurmwirkung des Santonins. Diese Dauererregung mußte in den zu untersuchenden Stoffen nachgewiesen werden.

Untersuchungsmethode.

Als biologisches Testobjekt wurden in den ersten Versuchen nach der von Fühner angegebenen Methode Blutegel benutzt. Besser eigneten sich Präparate, die von Regenwürmern gewonnen wurden. Diese lieferten Kurven, die übersichtlicher und klarer waren und deshalb später ausschließlich benutzt wurden. Die Präparate bestanden aus einigen Muskelsegmenten, die in der üblichen Weise durch Fadenbefestigung mit dem Schreibhebel verbunden waren. Es wurden nur nervenhaltige Muskelpräparate untersucht, die während der Versuche dauernd in Ringer-Lösung hingen, der reichlich Sauerstoff zugeführt wurde. Die Zeit wurde in Minuten geschrieben.

Es mußte versucht werden, eine möglichst einwandfreie Deutung der gewonnenen Aufzeichnungen zu ermöglichen, daher wurde im weiteren Verlauf der Untersuchungen die Apparatur so verändert, daß jedesmal 2 möglichst gleichgeartete Präparate von demselben Individuum in demselben Bad ihre Bewegungen

[1]) P. Trendelenburg, „Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate“. Archiv für experimentelle Path. u. Pharm. Bd. 97, Jg. 1916.

auf eine gemeinsame Trommel übereinander registrierten. Auf diese Weise gelang es leichter, manche „zufällige" Reaktionen des Präparates durch Vergleich der beiden Kurven als solche zu erkennen und dementsprechend von einer Bewertung auszuschließen. Erregungen und Lähmungen des Präparates sind keinesfalls immer einwandfrei zu erkennen. Änderungen der Motilität im Sinne einer Vergrößerung der Ausschläge oder einer Zunahme der Anzahl der Ausschläge in der Zeiteinheit wurden als Erregung aufgefaßt. Tonusänderungen wurden zur Beurteilung nicht herangezogen, da sie sich allgemein zu unregelmäßig verhielten.

Da die Auswertung der einzelnen Kurven sich recht schwierig erwies, konnte nur durch viele Untersuchungsreihen (es wurden im ganzen 242 Kurven angefertigt) versucht werden, Erregungen und Lähmungen aus Größenschwankungen der Hebelausschläge in positivem oder negativem Sinne, oder aus Zunahme oder Abnahme der Anzahl der Zuckungen in der Zeiteinheit (von 10 Minuten) abzuleiten.

Im einzelnen ist zur Auswertungsmethode folgendes zu sagen: Die in den Tabellen angegebenen Frequenzzahlen sind aus allen gleichen Versuchen als Durchschnittswerte errechnet worden und beziehen sich immer auf einen Zeitraum von 10 Minuten. Da nun die einzelnen Präparate sehr verschieden arbeiten, ist es natürlich, daß beispielsweise die Werte für die Santoninfrequenz auch beträchtlich schwanken. Deshalb muß noch einmal besonders darauf hingewiesen werden, daß die Werte einer jeden Tabelle aus gleichen Präparaten errechnet wurden, daß man also nur Werte innerhalb einer Tabelle vergleichen kann.

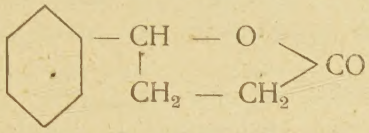
Die Zahlen, die die Zuckungsgrösse angeben, können ebenfalls nicht absolut in einer Maßeinheit ausgedrückt werden, auch sie sind von Präparat zu Präparat stark schwankend. Deshalb wurde die Höhe des durchschnittlichen Santoninerregungsausschlags mit der unbenannten Zahl 1 bezeichnet und die zu vergleichende Höhe dazu in Beziehung gesetzt. Wichtig schien dabei, festzustellen, ob eine Amplitude gleich der des Santonins oder größer oder kleiner war.

Die speziellen Untersuchungen.

Die nun folgenden Abschnitte bringen die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Stoffe und es soll dann zum Schluß

versucht werden, die Substituenten, die in den Benzolring eingeführt wurden, mit den Änderungen der Wurmmuskel erregenden Wirkung in Beziehung zu bringen.

Die Muttersubstanz, von der sich alle anderen Stoffe ableiten, ist das Benzollakton.



Es zeigt eine ausgesprochene Wurmmuskel erregende Wirkung, die aber Verschiedenheiten zeigt im Vergleich mit der Santoninwirkung. In Analogie zu Santonin läßt sich bei der Wirkung des Benzollaktons feststellen, daß eine direkte Proportionalität zwischen Konzentration und Wirkungsintensität besteht. Mit zunehmender Konzentration wird die Erregung stärker: die Frequenz der Zuckungen nimmt zu bei gleichbleibender Ausschlagshöhe des Hebels, wie aus der Tabelle ersichtlich ist:

Tabelle 1.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Erregung	Anzahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	43	1	Dauererregung	7
Benzollakton	1 : 4000	30	1	sehr wenig nachlassend	7
„	1 : 2000	35	1	langsam nachlassend	8
„	1 : 1330	50	1	nur primäre Erregung	
				Lähmung n. 20—25 Min.	5

Prinzipiell unterscheidet sich aber die Benzollaktonwirkung von der des Santonins in folgendem. Während Santonin eine völlig gleichmäßige Dauerwirkung verursacht, sehen wir, daß das Benzollakton nicht imstande ist, diese konstante Wirkung hervorzurufen. Auf die Erregungsphase, die es, wie erwähnt, prompt zeigt, folgt sekundär eine Lähmung mehr oder weniger schnell, je nach Stärke der Konzentration. Diese tritt um so schneller ein, je stärker die Konzentration der Lösung wird.

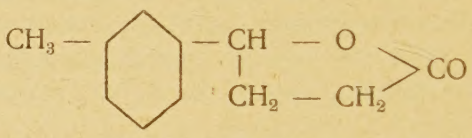
Man konnte aus den Kurven entnehmen, daß man den Eintritt der Lähmungen durch Verdünnung des Mittels beträchtlich hinausschieben kann, daß es also gelingt, den Zustand der

Primärerregung lange Zeit aufrecht zu erhalten. Trat in der Konzentration 1 : 1330 die Lähmung schon nach 20—25 Min. ein, so zeigte sich bei der Konzentration 1 : 2000, daß der Zeitpunkt bis zum Eintritt der Lähmung schon erheblich hinausgeschoben wurde und gar in der Konzentration 1 : 4000 sah man, daß die Lähmung so sehr auf sich warten ließ, daß die Erregungswirkung sich schon sehr viel mehr einer Konstanz genähert hat.

Es wäre denkbar, daß mit immer mehr steigender Verdünnung schließlich eine Dauererregung resultiert, doch wird sie bei diesem Mittel von zu geringer Intensität sein.

1. Die Einführung einer Methylgruppe.

Durch Substitution eines Kernwasserstoffs durch die Gruppe CH_3 entsteht das Tolyllakton.



Wir stellen fest, daß auch dies stark Wurmmuskel erregend wirkt, und es ist nun interessant, festzustellen, welchen Einfluß die Methylierung des Benzolringes auf unsere pharmakologische Wirkung hat.

Wenn wir vergleichen, wie das allmähliche Ansteigen der Konzentrationshöhe bei dem Benzollakton auf den Wurmmuskel einwirkt, und wie es sich bei Tolyllakton äußert, so sehen wir ein verschiedenes Verhalten der beiden Stoffe.

Tabelle 2.

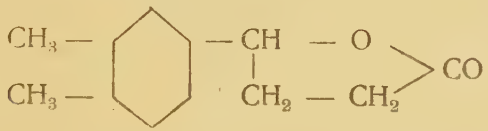
Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	30	1	Dauerwirkung	8
Tolyllakton	1 : 2400	29	1	deutlich nachlassend	7
„	1 : 1200	26	2—3	nach ca 10 Minuten nachlassend	9
„	1 : 600	einige kleine Zuckungen, starke Tonuszunahme, nach 5 Minuten Lähmung .			4

Mit der Verstärkung der Lähmung vergrößert sich beim Benzollakton die Frequenz der Zuckungen, ihre Größe bleibt konstant, während hier beim Tolyllakton sich der Einfluß der Konzentrationszunahme an einer Vergrößerung der Zuckungshöhe zeigt, die Durchschnittsfrequenz dagegen kleiner wird. Im ersteren Falle handelt es sich um eine Zunahme der Frequenz in der Zeiteinheit, im zweiten um beträchtliche Zunahme der Zuckungsgröße, die allerdings mit einer nur unbedeutenden Frequenzverminderung vergesellschaftet ist.

2. Die Einführung von zwei Methylgruppen.

Ersetzen wir noch ein zweites Kernwasserstoffatom durch die Methylgruppe, so erhalten wir das di-methylierte Benzol oder das Xylol, und zwar je nach der Stellung die o-, m-, oder p-Verbindung.

a) Das o-Xylollakton.



In allen zur Untersuchung gelangten Konzentrationen war starke Wurmwirkung nachweisbar. Sie hielt sich in schwachen Lösungen äußerst konstant und zeigte erst in den stärksten, daß dem o-Xylollakton auch eine lähmende Wirkung zukommt.

Im einzelnen wurden folgende Feststellungen gemacht:

1 : 40 000 war die schwächste Lösung, die untersucht wurde Wir sehen in der Tabelle, daß das o-Xylollakton schon in dieser enormen Verdünnung imstande ist, eine sehr starke Erregung zu verursachen.

Tabelle 3.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5 000	35	1	Dauerwirkung	7
o-Xylollakton	1 : 40 000	34	1	nach mehreren Stunden langsam nachlassend	5
„	1 . 13 330	38	ca 0,75	sehr wenig nachlassend	8
„	1 : 10 000	52	ca 0,75	wenig nachlassend	6

Die Kontraktionen des Muskels sind genau so ausgiebig wie bei Santonin: die Frequenz entspricht der der Santoninerregung, die Höhe 1 wird erreicht. Und was wir als Wichtigstes feststellen, die Erregung zeigt fast die Konstanz des Santonins. Ein Nachlassen ist nach vielen Stunden erst schwach angedeutet, so daß man fast von einer Dauerwirkung sprechen kann. In einem vierstündigen Versuch wurde festgestellt, daß die Wirkung nur unbedeutend nachläßt. Nicht die Zuckungsfrequenz leidet, sondern die Gleichmäßigkeit der Muskelkontraktionen, indem zwischen ausgiebigen Zuckungen allmählich immer mehr kleiner bleibende eingeschoben werden.

Entsprechend dem Verhalten der bisher untersuchten Körper ist in einer stärkeren Konzentration eine lähmende Wirkung deutlicher zu erwarten. Betrachten wir die stärkere Konzentration 1 : 13 330. Die Tabellenwerte dieser Lösung sind: Frequenz 38, Ausschlagshöhe ca 0,75. Im Vergleich mit der Santoninerregung ist eine kleine Einbuße der Ausschlagshöhen zu konstatieren, die jedoch durch Vergrößerung des Frequenzfaktors, der mit 38 in 10 Minuten dem Santoninwert überlegen ist, wieder wettgemacht wird.

In der gesättigten Lösung von 1 : 10 000 zeigt sich wiederum Zunahme der Frequenz auf der einen Seite, Beschleunigung des Eintritts der Lähmungsphase, die aber immerhin erst nach mehreren Stunden zur vollen Geltung kommt, auf der anderen Seite.

b) Das m-Xylollakton.

Wir sahen im vorigen Abschnitt die sehr kräftige Wurmwirkung der isomeren o-Verbindung, die sich in nicht zu starken Konzentrationen sehr konstant hielt und erst bei der stärkstmöglichen eine Sekundärlähmung deutlicher zeigt.

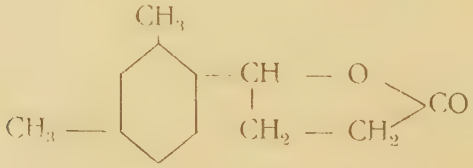


Tabelle 4.

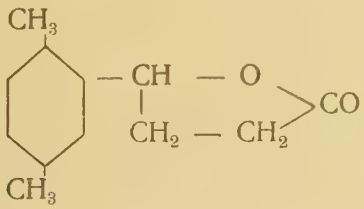
Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	26	1	Dauerwirkung	9
m-Xylollakton	1 : 28000	30	0,5	wenig nachlassend	7
„	1 : 14000	„ 18	0,25—0,5	nach 15 Min. langsam eintretende Lähmung	6
„	1 : 7000	einige kleine Zuckungen, nach 3 Minuten totale Lähmung			8

Wie sich die m-Stellung verhält, zeigt schon ein Blick auf die Tabelle. Wir sehen, daß die Änderung der o-Stellung in die m-Stellung die gute Wurmwirkung des o-Xylollaktons schädigt.

Die sekundäre Lähmung, die beim o-Xylollakton nur schwach angedeutet wurde, tritt nun sehr viel schärfer hervor und setzt bereits frühzeitiger ein. Die o-Xylollaktonlösung 1 : 10000 lähmt erst nach vielen Stunden, die des m-Xylols 1 : 7000 bereits nach 3 Minuten total. Wenn die Konzentration des m-Xylollaktons auch etwas stärker ist als die zum Vergleich herangezogene des o-Xylols, so kann die bei weitem schnellere Lähmung nicht nur auf der stärkeren Konzentration beruhen, vielmehr ist anzunehmen, daß mit der Einführung der m-Stellung die Sekundärlähmung verstärkt wird. Man könnte hier an eine Wirkung der verstärkten Wasserlöslichkeit denken, aber wie die Untersuchung des p-Xylollaktons zeigt, ist dies unwahrscheinlich.

Diese Lähmung ist auch nicht völlig reversibel. Die Ausschlagsgröße einer Santoninerregung, die vor diese Lähmung gesetzt wurde, war = 1, eine nachfolgende Kontroll-Santonin-Erregung erreichte nur noch den Wert 0,5 und noch weniger, d. h. diese Konzentration ist bereits so toxisch, daß die Reversibilität nicht mehr erhalten bleibt.

c) Das p-Xylollakton.



Die p-Stellung der CH_3 Gruppen zeigt sich noch ungünstiger in Bezug auf Erreichung einer Dauererregung als die m-Stellung.

Tabelle 5.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Anzahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	29	1	Dauerwirkung	7
p-Xylollakton	1 : 75200	17	1	nur sehr wenig nachlassend	8
„	1 : 37600	20	1	nach ca 1 St. nachlassend	6
„	1 : 18800	28	1	stark nachlassend, nach 20—30 Minuten Lähmung	6

Im Verhältnis zur m-Verbindung ist das p-Xylollakton knapp dreimal so schwer löslich.

Man kann feststellen, daß das erstere in der Verdünnung 1 : 14000 in 15 Min. lähmend wirkt, während das p-Xylollakton bereits in der Konzentration 1 : 18800 in ungefähr demselben Zeitraum zur Lähmung führt, also in schon viel geringeren Konzentrationen.

Über die Bedeutung der Methylierung des Benzolkernes.

Wenn wir die Unterschiedlichkeiten der Wirkungen aller 4 methylierten Benzollaktone erkennen wollen, müssen wir beachten, wie sich mit den Moleküländerungen verändern

1. die Stärke der erregenden Wirkung und
2. Dauer der primären Erregung.

Um die Stärke der Mittel festzustellen, müssen wir untersuchen, welche Konzentrationen derselben die gleiche Erregungsintensität, nämlich die des Santonins 1 : 5000, verursachen. Weiter ist zu untersuchen, welche Konzentrationen erforderlich sind, um in einer bestimmten Zeit eine Lähmung zu verursachen.

Eine ebenso starke Erregung wie die der Santoninlösung 1 : 5000 erreichen:

Benzollakton	in der Verdünnung			1 :	1500
Tolyllakton	„	„	„	1 :	2400
o-Xylollakton	„	„	„	1 :	40000
m- „	„	„	„	1 :	28000
p- „	„	„	„	1 :	18800

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung unzweifelhaft, daß die CH_3 Gruppe eine Verstärkung der erregenden Wirkung verursacht. Schon das mono-methylierte Benzollakton (Tolyllakton) zeigt sich dem Benzollakton überlegen, in viel grösserem Masse aber die zweimal methylierten Derivate.

Wie wirkt nun aber das Methylieren auf den Eintritt der Sekundärlähmung ein? Es lähmen:

Benzollakton	1 : 1330	in 20—25	Min.
Tolyllakton	1 : 1200	„ 10	„
o-Xylollakton (gesättigte Lösg.)	1 : 10000		kaum
m-Xylollakton	1 : 14000	in 15	Min.
p- „	1 : 18800	„ 20	„

Die Erregung des Benzollaktons 1 : 1330 geht in etwa 25 Min. in Lähmung über, die des annähernd gleich starken Tolyllaktons (1 : 1200) bereits in 15 Min. Das methylierte Derivat wirkt also stärker lähmend. Noch deutlicher zeigt sich die Verstärkung der lähmenden Komponenten bei den di-methylierten Derivaten.

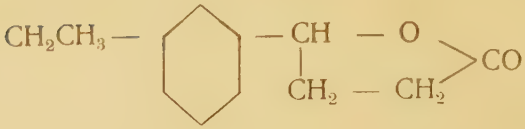
Ergebnis:
1. Die Einführung einer Methylgruppe in den Benzolkern verstärkt die erregende Wirkung, beschleunigt aber den Eintritt der Lähmungsphase.
2. Die Einführung von 2 Methylgruppen zeigt dieselben Erscheinungen wie unter 1., nur in verstärktem Maße.

Von den 3 Isomeren des Xylollaktons zeigte das o-Xylollakton die stärkste erregende Wirkung, dann folgt das m-Xylollakton, an 3. Stelle steht das p-Xylollakton.

Die Sekundärlähmung zeigte das o-Xylollakton selbst in gesättigter Lösung (1 : 10000) nur äußerst wenig, sie war gerade eben angedeutet. m-Xylollakton 1 : 14000 lähmt in 15 Min., p-Xylollakton 1 : 18800 in ca 20 Min.

3. Die Einführung der Äthylgruppe.

Das Äthylbenzollakton.



Die Substitution durch die Äthylgruppe hat die pharmakologischen Eigenschaften des Benzollaktons wiederum in sehr klarer Weise verändert. Wir sehen, daß der lähmende Einfluß der $CH_2 \cdot CH_3$ Gruppe viel stärker ist als der einer CH_3 Gruppe: das Äthylbenzollakton lähmt schon in viel geringeren Konzentrationen als das Tolyllakton. Das Äthylbenzollakton in der Verdünnung 1 : 8800 zeigt eine sehr starke erregende Wirkung, die in ungefähr 20 Minuten aber schon einer kontinuierlich einschleichenden Lähmung Platz gemacht hat. Diese primäre Erregung ist an Intensität stärker als die des Santonins: die Frequenz der Ausschläge in der Zeiteinheit ist größer als die der Santoninerregung, die Ausschlagshöhe ist gleich 1.

In der nächst stärkeren Konzentration 1 : 4400 ändert sich das pharmakologische Verhalten wie weiterhin aus der Tabelle hervorgeht: die Frequenz beträgt nun 25 in 10 Min., die Höhe der Ausschläge ist mit ungefähr 0,25 berechnet. An diesen Zahlen sehen wir, daß sich bereits in dieser noch relativ hohen Konzentration Erregungs- und Lähmungsphase beträchtlich genähert haben. Es kommt jetzt nicht mehr wie in der schwächeren Konzentration von 1 : 8800 zu einer guten

Tabelle 6.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	30	1	Dauerwirkung	5
Äthylbenzollakton	1 : 8800	35	1	in 20 Min. Lähmung	6
„	1 : 4400	25	ca 0,25	in 5—10 Min „	5
„	1 : 2200	einige hohe Zuckungen, sofortige totale Lähmung			4

Entfaltung der Primärerregung, sondern die Lähmungsphase macht sich schon stark geltend.

Noch besser kommt dies nach der Applikation der Verdünnung 1 : 2200 zum Ausdruck, wir sehen 4 5 hohe Ausschläge und innerhalb von 2—3 Minuten tritt eine totale Lähmung ein.

Primärerregung und Lähmungsphase überdecken sich fast. Daß diese Lähmung nicht reversibel ist, sehen wir daran, daß eine vorgeschaltete Santoninerregung sich in ihrer charakteristischen Art zeigt und die auf die Äthylbenzollaktonlähmung folgende Kontroll-Santoningabe überhaupt nicht mehr imstande ist, den Muskel wieder in Aktion zu bringen.

Bedeutung der Äthylgruppe.

Die Äthylgruppe schädigt die Dauerwirkung ganz bedeutend, wir sehen, daß selbst in schwachen Konzentrationen (1 : 8800) schon nach 20 Minuten eine totale Lähmung eintritt. Die Intensität der erregenden Wirkung (man kann natürlich wiederum nur das Stadium der Primärerregung in Betracht ziehen) wird dagegen verstärkt. In der Konzentration 1 : 8800 erreicht das Äthylbenzollakton die Frequenzzahl 35 gegenüber einer Frequenzzahl von 30 bei der Santoninerregung (1 : 5000) bei gleicher Ausgiebigkeit der Muskelzuckungen.

Gleichstarke Erregung wie Santonin 1 : 5000 verursachen:

Benzollakton	1 : 1500
Tolyllakton	1 : 2400
Äthylbenzollakton	1 : 8800

Es lähmen:

Benzollakton	1 : 1330	in 20—25 Min.
Tolyllakton	1 : 1200	in 15 Min.
Äthylbenzollakton	1 : 8800	in 20 Min.

Ergebnis: Die Einführung der Gruppe $CH_2 \cdot CH_3$ verstärkt die erregende Wirkung, kürzt aber deren Dauer beträchtlich ab, so daß die sekundäre Lähmung sehr schnell eintritt. Die Wirkung der $CH_2 \cdot CH_3$ Gruppe ist der Wirkung einer CH_3 Gruppe im Prinzip gleich, nur ist sie stärker. Ziehen wir noch die di-methylierten Derivate zum Vergleich heran, so ergibt sich der Stärke nach geordnet die Reihenfolge: Mono-methyl, äthyl-, di-methylgruppe.

4. Die Einführung der Propylgruppe

Das Propylbenzollakton

Von diesem Lakton wurden ebenfalls drei verschieden starke Konzentrationen untersucht, die alle Muskelwirkung hatten. Auch bei diesem Mittel handelt es sich um eine Primärerregung mit nachfolgender Lähmungsphase.

Es konnte bei der Konzentration 1 : 17800 keine größere Amplitude erreicht werden als bei der Verdünnung 1 : 35600, nur die Frequenzzahlen zeigten eine geringe Differenz, sie ist aus der Tabelle ersichtlich.

Tabelle 7.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	30	1	Dauerwirkung	8
Propylbenzollakton	1 : 35600	30	1	nach etwa 30 Min. Lähmung	9
„	1 : 17800	25	1	nach etwa 10 Min. Lähm.	6
„	1 : 8900	Einige kl. Ausschl.,		dann Lähm. nach 5 Min.	5

Ganz analog verhält sich wieder der Zusammenhang von Konzentrationserhöhung und dem damit verbundenen früher erscheinenden Eintritt der Sekundärlähmung. In der Konzentration 1 : 35600 tritt die Lähmung nach etwa 30 Min. ein, in der Konzentration 1 : 8900 ist sie schon nach 5 Minuten bemerkbar.

Die Bedeutung der Propylgruppe.

Wir sehen also beim Propylbenzollakton die Eigenschaften des Äthylbenzollaktons in verstärktem Maße, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

Gleichstarke Erregung wie Santonin in der Verdünnung 1 : 5000 verursachen:

Äthylbenzollakton 1 : 8800
Propylbenzollakton 1 : 35600

Es lähmen in etwa 20 Minuten:

Äthylbenzollakton 1 : 8800
Propylbenzollakton, bereits in viel geringerer Konzentration, die zwischen 1 : 17800 und 1 : 35600 liegt.

Ergebnis: Die Propylgruppe bewirkt eine beträchtliche Zunahme der erregenden Wirkung und eine Beschleunigung der Lähmungsphase. Sie wirkt analog der Äthylgruppe nur in viel stärkerem Maße.

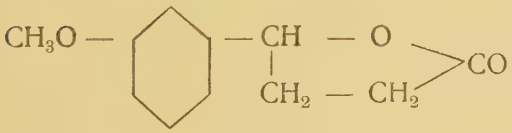
Von allen bisher besprochenen Laktonen bewirkt das des Propylbenzols die größte Erregung und den frühesten Eintritt der Lähmung.

Wir können also die Reihe, die uns die Stärke der einzelnen Körper angibt, weiter vervollständigen. Es folgen mit jeweils wachsender Wirkung die Gruppen:

Monomethyl
Äthyl
Di-Methyl
Propyl.

5. Die Einführung einer Methyläthergruppe.

Das Anislakton



zeigt in der Konzentration 1 : 7200 eine fast konstante Dauererregung des Wurmmuskels. Die Kontraktionen sind so ausgiebig wie bei Santonin, doch nicht ganz so häufig in der Zeiteinheit. Für Santonin betrug die Frequenz innerhalb 10 Minuten durchschnittlich 20, für Anislaktone 18. Dauerversuche bis über 6 Stunden ergaben, daß die Erregung nach längerer Zeit kaum an Stärke nachgelassen hatte: Die Frequenz der Muskel-

zuckungen hat keine Einbuße erlitten, sondern lediglich die Gleichmäßigkeit der Zuckungshöhen, diese sind in wechselndem Maße bald größer, bald kleiner.

Wird die Lösung verstärkt z. B. auf 1 : 3600, so zeigt sich aber doch, daß das Anislakton nur eine Primärerregung verursacht, ein Nachlassen der Wirkung ist schon deutlich zu erkennen. Also leidet genau wie bei den vorigen Mitteln die Konstanz der Erregung mit wachsender Konzentration immer mehr. Eine günstige Wirkung zeigt die Konzentrationszunahme wieder auf die Stärke der Primärerregung: bei gleicher Ausschlagshöhe wächst die Frequenzzahl entsprechend an und kann die des Santonins übertreffen, allerdings muß dann die Konzentration stärker als die der Santoninlösung 1 : 5000 sein.

Tabelle 8.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	20	1	Dauererregung	6
Anislakton	1 : 7200	18	1	annähernd Dauerwirkg.	6
„	1 : 3600	26	1	langsam nachlassend	5
„	1 : 1800	einige kräftige Zuckungen, nach ca 5 Min. Lähmung			5

Noch deutlicher sieht man dies alles, wenn man die gesättigte Lösung 1 : 1800 untersucht. Wir sehen eine heftige Erregung unter starker Tonuszunahme, aber schon nach einigen Minuten ist der Muskel völlig gelähmt.

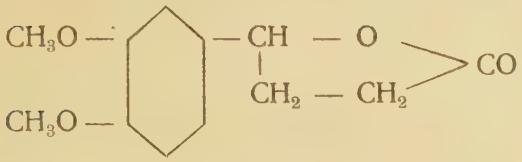
Wir sehen also eine günstige Wirkung des Anislaktons nur in geringen Konzentrationen, sie kann bis auf die Konstanz, die das Mittel nicht ganz erreichen kann, der Santoninwirkung sehr nahe kommen.

Die Erregung einer Santoninlösung 1 : 5000 würde der einer Anislaktonlösung in ungefähr gleich starker Konzentration entsprechen.

6. Die Einführung von 2 Methyläthergruppen.

Von den 3 Isomeren Brenzkatechindimethylätherlakton, Resorcindimethylätherlakton und Hydrochinondimethylätherlakton standen mir 2 zur Verfügung. Das Resorcindimethylätherlakton fehlte.

a. Das Brenzkatechindimethylätherlakton.



Es zeigt sehr starke erregende Wirkung auf den Wurmmuskel. Die Tabelle zeigt, daß mit zunehmender Verstärkung der Lösung die Größe der Muskelzuckungen ansteigt, die Anzahl in der Zeiteinheit dagegen abnimmt. Ein Verhalten, das sich in Form einer Proportion etwa folgendermaßen ausdrücken läßt: zwischen Konzentrationshöhe und Zuckungsgröße besteht direkte Proportionalität, zwischen Konzentrationshöhe und Zuckungsfrequenz aber indirekte Proportionalität.

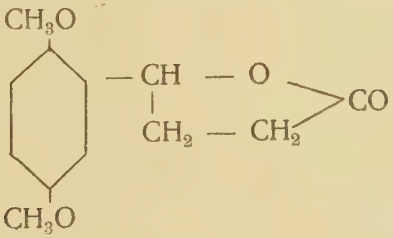
Tabelle 9.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	26	1	Dauerwirkung	6
Brenzkatechindimethyläther-lakton	1 : 16 800	18	> 1	sehr langsam nachlassend	7
„	1 : 8 400	18	> 1	langsam nachlassend	7
„	1 : 4 200	13	ca 1,5	deutlich nachlassend	5

Aus der Tabelle sehen wir wieder, daß es sehr wohl Konzentrationen gibt, deren Erregung fast konstant bleibt, und daß es solche gibt, die deutlich in ihrer Wirkung nachlassen. Auch hier sehen wir wieder den beschleunigenden Einfluß der Konzentrationszunahme auf den Eintritt der Lähmungsphase.

b. Das Hydrochinondimethylätherlakton

trägt die Gruppen CH_3O in p-Stellung.



Dieses Mittel lieferte die besten Resultate von allen untersuchten Stoffen. Trotz überaus großer Verdünnungen war es imstande, Erregungen zu verursachen, die nicht nur der Santoninwirkung 1 : 5000 gleichkamen, sondern sie sogar übertrafen. Eine solch starke Erregung entfaltete die Hydrochinondimethyläther laktonlösung 1 : 17300. Nicht nur eine überaus starke Erregungsintensität verursachte das Mittel, sondern was wir in diesem Maße noch bei keinem unserer bisherigen Stoffe kennenlernten, wir sehen zum ersten Male die absolut gleichbleibende Dauerwirkung. Daß hier tatsächlich keine sekundäre Lähmung folgt, wurde durch 12 Dauerversuche, die sich über einen Zeitraum von 4 6 Stunden erstreckten, eindeutig festgestellt. Die Dauerwirkung, die diese stärkste Lösung zeigt, wird, entsprechend dem allgemeinen Verhalten dieser Stoffe in schwächeren Lösungen keine Schädigung erleiden; eine weitere Verdünnung wird diesen Dauererregungszustand nur noch festigen. So zeigt die Lösung 1 : 34600 eine absolut gleichbleibende Wirkung.

Tabelle 10.

Mittel	Konzentration	Frequenz der Ausschläge	Größe der Ausschläge	Art der Wirkung	Zahl der Vers.
Santonin	1 : 5000	33	1	Dauererregung	6
Hydrochinondimethyläther lakton	1 : 69200	20	1	„	8
„	1 : 34600	26	1	„	7
„	1 : 17300	45	1	„	6

Wir sahen annähernd konstante Wirkungen bereits bei mehreren Stoffen und wissen, daß mit immer mehr zunehmender Verdünnung eine Dauerwirkung theoretisch bei jedem Stoffe erreicht werden müßte, doch sind alle bisherigen Mittel in diesen Konzentrationen viel zu schwach, um noch eine kräftige Wurmmuskelerregung hervorzurufen. Wenn also ein Mittel dieser Reihe, die wir untersucht haben, Santonin-ähnlich wirken soll, dann müssen wir verlangen, daß es in überaus hohen Verdünnungen noch wirksam sein muß, d. h. daß seine erregende Wirkung viel stärker als die des Santonins sein muß. Die Forde

rung nach den sehr hohen Verdünnungen wird gestellt von der Tatsache, daß die Laktone der Benzolderivate, soweit ich sie untersucht habe, in schwachen Verdünnungen schon sekundär lähmend wirken.

Über die Bedeutung der CH_3O Gruppe.

a. Die Einführung einer CH_3O Gruppe.

Der Vergleich der Wirkungen der 3 Stoffe Benzollakton, Tolyllakton und Anislakton zeigt die Veränderung der Wirkung des Benzollaktons durch die CH_3O Gruppe und welche Bedeutung ihr bei einem Vergleich mit der einfachen Methylgruppe zukommt.

Untersuchen wir zunächst, wie stark die erregende Wirkung der genannten Stoffe ist. Eine dem Santonin in der Verdünnung 1 : 5000 gleiche Erregung erreichen:

Benzollakton	in der Verdünnung	1 : 1500
Tolyllakton	„ „ „	1 : 2400
Anislakton	„ „ zwischen	1 : 7200
	und	1 : 3600

Wir sehen aus der Zusammenstellung, daß das Anislakton schon in viel geringeren Konzentrationen die santoningleiche Erregung macht als die beiden anderen Stoffe. Wir müssen das auf die Wirksamkeit der CH_3O Gruppe zurückführen, die demnach die erregende Wirkung verstärkt, und zwar in höherem Grade als die CH_3-Gruppe; allerdings ist die Wasserlöslichkeit des Anislaktons sehr viel größer.

Wie beeinflußt nun die CH_3O Gruppe das Erscheinen der Lähmungsphase? Es lähmen:

Benzollakton	1 : 1330	in 25 Min.
Tolyllakton	1 : 1200	„ 10 „
Anislakton	1 : 1800	„ 5 „

Der Eintritt einer sekundären Lähmung wird durch die CH_3O Gruppe begünstigt, und zwar in stärkerem Maße als durch die einfache CH_3-Gruppe.

Ergebnis: Die Einführung einer CH_3O Gruppe bewirkt eine stärkere Aktivierung der Intensität der erregenden Wirkung als die durch die CH_3-Gruppe hervorgerufene. Sie fördert aber auch in stärkerem Maße als die CH_3-Gruppe das Erscheinen der sekundären Lähmung.

b. Die Einführung von 2 CH_3O-Gruppen.

Der Betrachtung legen wir dasselbe Schema zugrunde, und zwar für die Stoffe Benzollakton, m- und p- Xylollakton und die beiden di-Methylätherlaktone. Das o-Xylollakton nimmt, wie vorher erwähnt wurde, eine Sonderstellung ein, es wurde deshalb nicht in die Betrachtung einbezogen.

Eine gleich starke Erregung wie Santonin in der Verdünnung 1 : 5000 verursachen:

Benzollakton	in der	Verdünnung	1 : 1500
m-Xylollakton	„ „	„	1 : 28000
p- „	„ „	„	1 : 18800
Anislakton	„ „	1 : 3600 bis	1 : 7200
Brenzkatechindimethylätherlakton	„ „	Verdünnung	1 : 20000
Hydrochinondimethylätherlakton	„ „	1 : 17300 bis	1 : 34600

Wir sahen die Verstärkung der erregenden Wirkung durch die Einführung einer CH_3O-Gruppe bereits beim Anislakton. Die CH_3O-Gruppe wirkte stärker als die CH_3 Gruppe. Der Vergleich mit den di-Methylätherlaktonen zeigt das entsprechende Verhalten in verstärktem Maße: Anislakton bewirkt in der Verdünnung 1 : 7200 bis 1 : 3600 eine Santonin-gleiche Erregung, die di-Methylätherlaktone zeigen sie schon in Verdünnungen von 1 : 20000 etwa (Brenzkatechindimethylätherlakton) und 1 : 17300 bis 1 : 34600 (Hydrochinondimethylätherlakton). Das bedeutet ein Stärkerwerden der erregenden Wirkung durch die neueingeführte zweite CH_3O-Gruppe.

Ergebnis: Die Einführung von 2 CH_3O-Gruppen bedingt eine größere Verstärkung der erregenden Fähigkeiten als die Einführung nur einer CH_3O-Gruppe. Sie ist größer als die Verstärkung, die die Einführung von 2 CH_3 Gruppen bewirkte.

Die 2 CH_3O-Gruppen zeigten in p-Stellung stärkere Wirkung als in o-Stellung.

Zusammenfassung.

1. Sämtliche untersuchten Laktone besitzen wurmmuskelerregende Wirkung. Während die Erregung, die das Santonin hervorruft, sich durch große Konstanz auszeichnet, sind die Laktone des Benzols und der hier untersuchten Derivate nur imstande, primärerregend zu wirken, d. h. es tritt in der Folge eine

Lähmung auf; und zwar um so eher, je stärker die Konzentration ist. Wir sehen hier dasselbe Verhalten, das Trendelenburg[1]) schon für Pilokarpin und Cumarin beschrieb.

2. Die Substitution des Benzolringes durch die verschiedenen Gruppen verstärkt die erregende Wirkung. In jeweils steigendem Maße folgen die Gruppen: CH_3, CH_3O, CH_2CH_3, $2\,CH_3$, $2\,CH_3O$, $CH_2CH_2CH_3$. Letzteres zeigte also die stärkste erregende Wirksamkeit.

3. Die Tendenz zur sekundären Lähmung wächst ebenfalls in derselben Reihenfolge immer mehr an. o-Xylollakton, Brenzkatechindimethylätherlakton und Hydrochinondimethylätherlakton bilden eine Ausnahme und zeigen diese Lähmung nur sehr wenig ausgeprägt. Letzteres zeigte selbst in der gesättigten Lösung keine Sekundärlähmung.

* * *

Ich erlaube mir, Herrn Professor Dr. Baur für die Überlassung des Themas und die vielen Ratschläge während der Bearbeitung und Herrn Prof. Dr. Rosenmund für freundliche Überlassung der Stoffe meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

1) P. Trendelenburg: „Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate". Archiv für experimentelle Path. und Pharm. Band 97 Jg. 1916.